

523,794

10 9 FEB 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. März 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/022015 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/13
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008109
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juli 2003 (24.07.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 38 144.5 15. August 2002 (15.08.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
., 67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEIDENFELDER, Thomas [DE/DE]; Im Brühl 60, 67125 Dannstadt (DE). TIEFENSEE, Kristin [DE/DE]; Hoehenweg 8, 67098 Bad Duerkheim (DE). WÜNSCH, Thomas [DE/DE]; St.-Klara-Kloster-Weg 12, 67346 Speyer (DE). PARKER, Robert [GB/DE]; Q 2, 9-10, 68161 Mannheim (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; ., 67056 LUDWIGSHAFEN (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

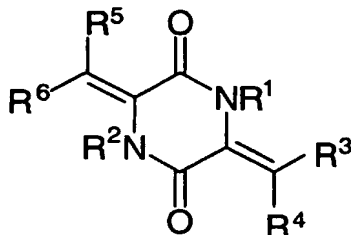
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVES AS PHOTOSTABLE UV-FILTERS IN COSMETIC AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DIKETOPIPERAZIN-DERIVATEN ALS PHOTOSTABILE UV-FILTER IN KOSMETISCHEN UND PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of diketopiperazine derivatives of general formula (I), in which the variables are defined as cited in the description, as photostable UV-filters in cosmetic and pharmaceutical preparations for protecting human skin or hair against solar radiation. The derivatives are used alone or in combination with conventional compounds for cosmetic and pharmaceutical preparations that absorb light in the UV range.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Diketopiperazin-Derivaten der allgemeinen Formel I, (I) in der die Variablen die in der Beschreibung erläuterte Bedeutung haben, als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen Sonnenstrahlen, allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-Bereich absorbierenden Verbindungen.

WO 2004/022015 A1

Verwendung von Diketopiperazin-Derivaten als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Diketopiperazin-Derivaten als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Epidermis
10 oder menschlichen Haare gegen UV-Strahlung, speziell im Bereich von 320 bis 400 nm.

Die in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzten Lichtschutzmittel haben die Aufgabe, schädigende Einflüsse des Sonnenlichts auf die menschliche Haut zu verhindern
15 oder zumindest in ihren Auswirkungen zu reduzieren. Daneben dienen diese Lichtschutzmittel aber auch dem Schutz weiterer Inhaltsstoffe vor Zerstörung oder Abbau durch UV-Strahlung. In haarkosmetischen Formulierungen soll eine Schädigung der Keratinfaser durch UV-Strahlen vermindert werden.
20

Das an die Erdoberfläche gelangende Sonnenlicht hat einen Anteil an UV-B- (280 bis 320 nm) und an UV-A-Strahlung (> 320 nm), welche sich direkt an den Bereich des sichtbaren Lichtes
25 anschließen. Der Einfluss auf die menschliche Haut macht sich besonders bei der UV-B-Strahlung durch Sonnenbrand bemerkbar. Dementsprechend bietet die Industrie eine größere Zahl von Substanzen an, welche die UV-B-Strahlung absorbieren und damit den Sonnenbrand verhindern.

30 Nun haben dermatologische Untersuchungen gezeigt, dass auch die UV-A-Strahlung durchaus Hautschädigungen und Allergien hervorrufen kann, indem beispielsweise das Keratin oder Elastin geschädigt wird. Hierdurch werden Elastizität und Wasserspeicher-
35 vermögen der Haut reduziert, d.h. die Haut wird weniger geschmeidig und neigt zur Faltenbildung. Die auffallend hohe Hautkrebshäufigkeit in Gegenden starker Sonneneinstrahlung zeigt, dass offenbar auch Schädigungen der Erbinformationen in den Zellen durch Sonnenlicht, speziell durch UV-A-Strahlung, hervorgerufen
40 werden. All diese Erkenntnisse lassen daher die Entwicklung effizienter Filtersubstanzen für den UV-A-Bereich notwendig erscheinen.

Es besteht ein wachsender Bedarf an Lichtschutzmitteln für
45 kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen, die vor allem als UV-A-Filter dienen können und deren Absorptionsmaxima deshalb im Bereich von ca. 320 bis 380 nm liegen sollten. Um mit einer

möglichst geringen Einsatzmenge die gewünschte Wirkung zu erzielen, sollten derartige Lichtschutzmittel zusätzlich eine hoch spezifische Extinktion aufweisen. Außerdem müssen Lichtschutzmittel für kosmetische Präparate noch eine Vielzahl

- 5 weiterer Anforderungen erfüllen, beispielsweise gute Löslichkeit in kosmetischen Ölen, hohe Stabilität der mit ihnen hergestellten Emulsionen, toxikologische Unbedenklichkeit sowie geringen Eigen-
geruch und geringe Eigenfärbung.
- 10 Eine weitere Anforderung, die Lichtschutzmittel erfüllen müssen, ist eine ausreichende Photostabilität. Dies ist aber mit den bisher verfügbaren UV-A absorbierenden Lichtschutzmitteln nicht oder nur unzureichend gewährleistet.
- 15 In der französischen Patentschrift Nr. 2 440 933 wird das 4-(1,1-Dimethylethyl)-4'-methoxydibenzoylmethan als UV-A-Filter beschrieben. Es wird vorgeschlagen, diesen speziellen UV-A-Filter, der von der Firma GIVAUDAN unter der Bezeichnung "PARSOL 1789" verkauft wird, mit verschiedenen UV-B-Filtern zu
- 20 kombinieren, um die gesamten UV-Strahlen mit einer Wellenlänge von 280 bis 380 nm zu absorbieren.

Dieser UV-A-Filter ist jedoch, wenn er allein oder in Kombination mit UV-B-Filtern verwendet wird, photochemisch nicht

- 25 beständig genug, um einen anhaltenden Schutz der Haut während eines längeren Sonnenbades zu gewährleisten, was wiederholte Anwendungen in regelmäßigen und kurzen Abständen erfordert, wenn man einen wirksamen Schutz der Haut gegen die gesamten UV-Strahlen erzielen möchte.

- 30 Deshalb sollen gemäß EP-A-0 514 491 die nicht ausreichend photostabilen UV-A-Filter durch den Zusatz von 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäureestern stabilisiert werden, die selbst im UV-B-Bereich als Filter dienen.

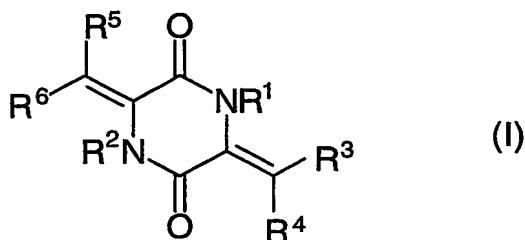
- 35 Weiterhin wurde gemäß EP-A-0 251 398 und EP-A-0 416 837 schon vorgeschlagen, UV-A- und UV-B-Strahlung absorbierende Chromophore durch ein Bindeglied in einem Molekül zu vereinen. Dies hat den Nachteil, dass einerseits keine freie Kombination von UV-A- und
- 40 UV-B-Filtern in der kosmetischen Zubereitung mehr möglich ist und dass Schwierigkeiten bei der chemischen Verknüpfung der Chromophore nur bestimmte Kombinationen zulassen.

- Es bestand daher die Aufgabe, Lichtschutzmittel für kosmetische
- 45 und pharmazeutische Zwecke vorzuschlagen, die im UV-A-Bereich mit hoher Extinktion absorbieren, die photostabil sind, eine geringe

Eigenfarbe d.h. eine scharfe Bandenstruktur aufweisen und je nach Substituent in Öl oder Wasser löslich sind.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch Verwendung von
5 Diketopiperazinen der allgemeinen Formel I,

10



15 wobei

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder C₁-C₁₂-Alkyl bedeuten und

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl oder einen Arylrest bedeuten,

mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest Aryl sein sollte,

25

als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen Sonnenstrahlen, allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im

30 UV-Bereich absorbierenden Verbindungen.

Bevorzugt werden solche Verbindungen eingesetzt, bei denen die Gruppe R³/R⁴ gleich der Gruppe R⁵/R⁶ ist und R¹ und R² Wasserstoff bedeuten.

35

Als C₁-C₁₂-Alkylreste seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₂₀-Alkylketten, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
40 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,
45 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl,

1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl oder n-Dodecyl genannt.

- Unter Aryl sind aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem zu verstehen, beispielsweise Benzyl, Phenyl oder Naphthyl, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C₁-C₁₂-Alkylamino, C₁-C₁₂-Dialkylamino, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können.
- Bevorzugt sind ggf. substituiertes Phenyl, Methoxyphenyl, Cyano-phenyl und Naphthyl.

Als Alkoxyreste kommen solche mit 1 bis 4 C-Atomen in Betracht.

- Beispielsweise sind zu nennen:

Methoxy-	Ethoxy-
Isopropoxy-	n-Propoxy-
1-Methylpropoxy-	n-Butoxy-
3-Methylbutoxy-	2-Methylpropoxy-
2,2-Dimethylpropoxy-	1,1-Dimethylpropoxy-
1-Methyl-1-ethylpropoxy-	

- Als Mono- oder Dialkylaminoreste kommen solche in Betracht, die Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen enthalten, wie z.B. Methyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, 2-Methylpropyl-, 1,1-Dimethylpropyl-, Hexyl-, Heptyl-, 2-Ethylhexyl-, Isopropyl-, 1-Methylpropyl-, n-Pentyl-, 3-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 1-Methyl-1-ethylpropyl- und Octyl.

- Beispiele für Verbindungen der Formel I können die nachfolgend aufgeführten Verbindungen sein:

- (3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(2,6-dichlorobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetoxybenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-nitrobenzyliden)-2,5-piperazindion,
3,6-Dibenzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(3-nitrobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(2-nitrobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-ethoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-cyanobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Aminobenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(3-Acetoxybenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2-Acetoxybenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(3-hydroxybenzyliden)-2,5-piperazindion,

- (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2-Acetamidobenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2-Aminobenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetoxyethylbenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazin-
5 dion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidomethylbenzyliden)-6-benzyliden-2,5-
piperazindion,
(3Z,6Z)-3,6-Dibenzyliden-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-butoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
10 (3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-tert.-butylbenzyliden)-2,5-piperazin-
dion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-isopropoxybenzyliden)-2,5-piperazin-
dion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(2,4-difluorobenzyliden)-2,5-piperazin-
15 dion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(2-bromobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-methylthiomethylbenzyliden)-2,5-
piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(3-thioacetoxyethylbenzyliden)-2,5-
20 piperazindion,
3-((3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methyl-
benzoessäuremethylester,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(3-mercaptomethylbenzyliden)-2,5-
piperazindion,
25 (3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-tert.-butoxycarbonylaminobenzyliden)-
2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-(3-N,N-dimethylaminopropoxy)-benzyl-
iden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-thioacetoxyethylbenzyliden)-2,5-
30 piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(2-chloro-4-hydroxybenzyliden)-2,5-
piperazindion,
(3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(3,4-dimethoxybenzyliden)-2,5-piperazin-
dion,
35 4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methylphen-
oxyessigsäure-methylester,
4-(4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methyl-
benzylcarbamoyl)butansäuremethylester,
4-(4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methyl-
40 benzylcarbamoyl)pentansäuremethylester,
5-[4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methyl-
phenoxy]pentansäuremethylester,
5-[4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methyl-
phenoxy]pentansäure,
45 (3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-(2-N,N-dimethylaminoethoxy)benzyl-
iden)-2,5-piperazindion-hydrochlorid,

- (3Z,6Z)-6-Benzyliden-3-(4-(2-N,N-dimethylaminoethoxy)benzyliden)-2,5-piperazindion,
4-[(3Z,6Z)-6-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methylphenoxyessigsäure,
- 5 (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-(4-Methoxybenzyliden)-3-(2-nitrobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2,6-Dichlorobenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-
- 10 piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Hydroxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetoxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
- 15 (3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-N-methylacetamidbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-methylsulfonylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Butoxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-
- 20 piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Isopropoxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-tert.-butylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
- 25 (3Z,6Z)-3-(2-Bromobenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-tert.-butoxycarbonylamino-methylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-methylthiomethylbenzyl-
- 30 iden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-methylsulfonylmethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(3-thioacetoxymethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
- 35 (3Z,6Z)-3-(4-Aminomethylbenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2,4-Difluorobenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(2-trifluoromethylbenzyl-
- 40 iden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2,4-Dimethoxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
4-[(3Z,6Z)-6-(4-Methoxybenzyliden)-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-methylbenzamid,
- 45 (3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-trimethylacetoxymethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,

- (3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(4-methoxycarbonylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(2-Chloro-4-hydroxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
5 (3Z,6Z)-3-(4-Acetoxyacetylaminobenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
4-[(3Z,6Z)-6-(4-Methoxybenzyliden)-2,5-dioxopiperazin-3-yliden)-
10 methylbenzylcarbonyl)butansäuremethylester,
(3Z,6Z)-3-(4-Methoxybenzyliden)-6-(2-naphthylmethylen)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Hydroxyacetylaminobenzyliden)-6-(4-methoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
15 (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-benzyliden-2,5-piperazindion
(3Z,6Z)-3,6-Di-(3-Nitrobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(2,6-dichlorobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-chlorobenzyliden)-2,5-piperazindion,
20 (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-acetoxymethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(2-fluorobenzyliden)-2,5-piperazindion,
25 (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-fluoromethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-(Benzyliden)-3-(2,4-difluorobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-6-(4-Acetamidobenzyliden)-3-(2-trifluoromethylbenzyliden)-2,5-piperazindion,
30 (3Z,6Z)-6-(4-Acetamidobenzyliden)-3-(2-bromobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-trimethylacetoxybenzyliden)-2,5-piperazindion,
35 (3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-dimethylaminobenzyliden)-2,5-piperazindion,
(3Z,6Z)-3-(4-Acetamidobenzyliden)-6-(4-tert.-butoxycarbonylamino-methylbenzyliden)-2,5-piperazindion.
- 40 Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der Formel I sind aus dem Stand der Technik bekannt (DE 39 18 178) und können beispielsweise gemäß den in EP 655 060 aufgeführten Synthesewegen hergestellt werden oder gemäß J. Prakt. Chemie 1966, 32, 158-166 oder J. Heterocyclic. Chem. 1988, 25, 591-597.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen, die 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 7 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Menge der kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitung, eine oder
5 mehrere der Verbindungen der Formel I zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-A- und UV-B-Bereich absorbierenden Verbindungen als Lichtschutzmittel enthalten, wobei die Verbindungen der Formel I in der Regel in geringerer Menge als die UV-B-absorbierenden Ver-
10 bindungen eingesetzt werden.

Die Lichtschutzmittel enthaltenden kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen sind in der Regel auf der Basis eines Trägers, der mindestens eine Ölphase enthält. Es sind aber auch
15 Zubereitungen allein auf wässriger Basis bei Verwendung von Verbindungen mit hydrophilen Substituenten möglich. Demgemäß kommen Öle, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen, Cremes und Pasten, Lippenchutzstiftmassen oder fettfreie Gele in Betracht.

20 Als Emulsionen kommen u.a. auch O/W-Makroemulsionen, O/W-Mikroemulsionen oder O/W/O-Emulsionen mit in dispergierter Form vorliegenden Diketopiperazinen der Formel I in Frage, wobei die Emulsionen durch Phaseninversionstechnologie, gemäß DE-A-197 26 121 erhältlich sind.

25 Übliche kosmetische Hilfsstoffe, die als Zusätze in Betracht kommen können, sind z.B. Co-Emulgatoren, Fette und Wachse, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, biogene Wirkstoffe, Filmbildner, Duftstoffe, Farbstoffe, Perlglanzmittel, Konservierungsmittel, Pigmente, Elektrolyte (z.B. Magnesiumsulfat) und pH-
30 Regulatoren. Als Co-Emulgatoren kommen vorzugsweise bekannte W/O- und daneben auch O/W-Emulgatoren wie etwa Polyglycerinester, Sorbitanester oder teilveresterte Glyceride in Betracht. Typische Beispiele für Fette sind Glyceride; als Wachse sind u.a. Bienenwachs, Paraffinwachs oder Mikrowachse gegebenenfalls in Kombination mit hydrophilen Wachsen zu nennen. Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat eingesetzt werden. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise vernetzte Polyacrylsäuren und deren
40 Derivate, Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner Fettalkohole, Monoglyceride und Fettsäuren, Polycrylate, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise
45 Pflanzenextrakte, Eiweißhydrolysate und Vitaminkomplexe zu verstehen. Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Hydrocolloide wie Chitosan, mikrokristallines Chitosan oder quater-

niertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate und ähnliche Verbindungen. Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Formaldehydlösung, p-Hydroxybenzoat oder Sorbinsäure. Als Perlglanzmittel kommen beispielsweise Glycoldistearinsäureester wie Ethylenglycoldistearat, aber auch Fettsäuren und Fettsäuremonoglycolester in Betracht. Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, veröffentlicht im Verlag Chemie, Weinheim, 1984, zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentration von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

15

Ein zusätzlicher Gehalt an Antioxidantien ist im allgemeinen bevorzugt. So können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

20

Vorteilhafterweise werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thiorodoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl-, und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximine, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Biliburin, Biliverdin, EDTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und deren Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherol und Derivate (z.B. Vitamin-E-Acetat, Tocotrienol), Vitamin A und

Derivate (Vitamin-A-Palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoe-
harzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferula-
säure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butyl-
hydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaret-
5 säure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate,
Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO,
ZnSO₄), Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene
und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid).

10 Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Ver-
bindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis
30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 bis 20 Gew.-%, insbesondere
1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

15 Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Anti-
oxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren jeweilige
Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%, bezogen
auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

20 Sofern Vitamin A und/oder dessen Derivate bzw. Carotinoide das
oder die Antioxidantien darstellen, ist es vorteilhaft, deren
jeweilige Konzentration aus dem Bereich von 0,001 bis 10 Gew.-%,
bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

25 Übliche Ölkomponenten in der Kosmetik sind beispielsweise
Paraffinöl, Glycerylstearat, Isopropylmyristat, Diisopropyl-
adipat, 2-Ethylhexansäurecetylstearylester, hydriertes Polyiso-
buten, Vaseline, Caprylsäure/Caprinsäure-Triglyceride, mikro-
kristallines Wachs, Lanolin und Stearinsäure.

30

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 80, vor-
zugsweise 6 bis 40 Gew.-% und der nicht wässrige Anteil ("Aktiv-
substanz") 20 bis 80, vorzugsweise 30 bis 70 Gew.-% - bezogen
auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann in

35 an sich bekannter Weise, d.h. beispielsweise durch Heiß-, Kalt-,
Heiß-Heiß/Kalt- bzw. PIT-Emulgierung erfolgen. Hierbei handelt es
sich um ein rein mechanisches Verfahren, eine chemische Reaktion
findet nicht statt.

40 Solche Sonnenschutzpräparate können demgemäß in flüssiger,
pastöser oder fester Form vorliegen, beispielsweise als Wasser-
in-Öl-Cremes, Öl-in-Wasser-Cremes und -Lotionen, Aerosol-Schaum-
cremes, Gele, Öle, Fettstifte, Puder, Sprays oder alkoholisch-
wässrige Lotionen.

45

Schließlich können weitere an sich bekannte im UV-Bereich absorbierenden Substanzen mitverwendet werden, sofern sie im Gesamtsystem der erfindungsgemäß zu verwendenden Kombination aus UV-Filtern stabil sind.

5

Der größte Teil der Lichtschutzmittel in den zum Schutz der menschlichen Epidermis dienenden kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen besteht aus Verbindungen, die UV-Licht im UV-B-Bereich absorbieren d.h. im Bereich von 280 bis 320 nm.

10 Beispielsweise beträgt der Anteil der erfindungsgemäß zu verwendenden UV-A-Absorber 10 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 50 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge von UV-B und UV-A absorbierenden Substanzen.

15 Als UV-Filtersubstanzen, die in Kombination mit den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der Formel I angewandt werden, kommen beliebige UV-A- und UV-B-Filtersubstanzen in Betracht. Beispielsweise sind zu nennen:

20	Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
	1	4-Aminobenzoessäure	150-13-0
	2	3-(4'-Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-methylsulfat	52793-97-2
25	3	3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat (Homosalatum)	118-56-9
	4	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Oxybenzonum)	131-57-7
30	5	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre Kalium-, Natrium- u. Triethanolaminsalze	27503-81-7
	6	3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl- 2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-methansulfonsäure) und ihre Salze	90457-82-2
35	7	4-Bis(polyethoxy)amino-benzoessäurepolyethoxy- ethylester	113010-52-9
	8	4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethylhexylester	21245-02-3
	9	Salicylsäure-2-ethylhexylester	118-60-5
	10	4-Methoxy-zimtsäure-2-isoamylester	71617-10-2
40	11	4-Methoxy-zimtsäure-2-ethylhexylester	5466-77-3
	12	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfon- (Sulisobenzonum) und das Natriumsalz	4065-45-6
	13	3-(4'-Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und Salze	58030-58-6
	14	3-Benzylidenbornan-2-on	16087-24-8
45	15	1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenylpropan-1,3-dion	63260-25-9
	16	4-Isopropylbenzylsalicylat	94134-93-7

Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
17	2,4,6-Triänilin-(o-carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin	88122-99-0
5 18	3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester	104-98-3
19	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäureethylester	5232-99-5
20	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2'-ethylhexylester	6197-30-4
10 21	Menthyl-o-aminobenzoate oder: 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-2-aminobenzoate	134-09-8
22	Glyceryl p-aminobenzoat oder: 4-Aminobenzoessäure-1-glyceryl-ester	136-44-7
23	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone)	131-53-3
15 24	2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexonon)	1641-17-4
25	Triethanolamin Salicylat	2174-16-5
26	Dimethoxyphenylglyoxalsäure oder: 3,4-dimethoxy-phenyl-glyoxal-saures Natrium	4732-70-1
20 27	3-(4'Sulfo)benzyliden-bornan-2-on und seine Salze	56039-58-8
28	4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan	70356-09-1
29	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon	131-55-5
25 30	2,2'-Methylen-bis-[6(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol]	103597-45-1
31	2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-di-sulfonsäure, Na-Salz	180898-37-7
30 32	2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin	187393-00-6

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können vorteilhafterweise außerdem anorganische Pigmente auf Basis von Metalloxiden und/oder anderen in Wasser schwerlöslichen oder unlöslichen Metallverbindungen, insbesondere der Oxide des Titans (TiO₂), Zinks (ZnO), Eisens (z.B. Fe₂O₃), Zirkoniums (ZrO₂), Siliciums (SiO₂), Mangans (z.B. MnO), Aluminiums (Al₂O₃), Cers (z.B. Ce₂O₃), Mischoxiden der entsprechenden Metalle sowie Abmischungen aus solchen Oxiden enthalten. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis TiO₂ und ZnO.

Es ist besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, wenngleich nicht zwingend, wenn die anorganischen Pigmente in hydrophober Form vorliegen, d.h. dass sie oberflächlich wasserabweisend behandelt sind. Diese Oberflächenbehandlung kann darin bestehen, dass die Pigmente nach an sich bekannter Weise, wie in

DE-A-33 14 742 beschrieben, mit einer dünnen hydrophoben Schicht versehen sind.

Zum Schutz menschlicher Haare vor UV-Strahlen können die
5 erfindungsgemäßen Lichtschutzmittel der Formel I in Shampoos, Lotionen, Gelen, Haarsprays, Aerosol-Schaumcremes oder Emulsionen in Konzentrationen von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 7 Gew.-% eingearbeitet werden. Die jeweiligen Formulierungen können dabei u.a. zum Waschen, Färben sowie zum Frisieren der
10 Haare verwendet werden.

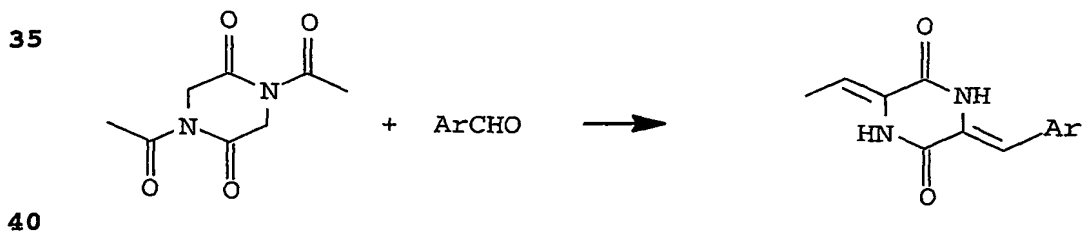
Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen zeichnen sich in der Regel durch ein besonders hohes Absorptionsvermögen im Bereich der UV-A-Strahlung mit scharfer Bandenstruktur aus.
15 Weiterhin sind sie gut in kosmetischen Ölen löslich und lassen sich leicht in kosmetische Formulierungen einarbeiten. Die mit den Verbindungen I hergestellten Emulsionen zeichnen sich besonders durch ihre hohe Stabilität, die Verbindungen I selber durch ihre hohe Photostabilität aus, und die mit I hergestellten
20 Zubereitungen durch ihr angenehmes Hautgefühl aus.

Die UV-Filterwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I kann auch zur Stabilisierung von Wirk- und Hilfsstoffen in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen ausgenutzt
25 werden.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung und Verwendung der Diketopiperazine näher erläutert.

30 Beispiele:

Beispiel 1: Synthese der Diketopiperazine



Die Herstellung der Verbindungen a-c erfolgte analog der in EP 65 5 060 beschriebenen Synthese. Die Piperazine wurden aus der Umsetzung von 1,4-Diacetyl-2,5-piperazindion mit entsprechenden
45 Benzaldehyden in Gegenwart von Triethylamin erhalten.

Tabelle 1

	Ar	λ_{\max}	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$
5	a	Ph	332
	b	p-CN-C ₆ H ₄	354
	c	p-OMe-C ₆ H ₄	334
			736

10 Beispiel 2: Standardisierte Methode zur Bestimmung der Photo-
stabilität (Suntest)

Eine 5 Gew.-%ige alkoholische Lösung des zu prüfenden Licht-
schutzmittels wird mittels einer Eppendorfpipette (20 µl) auf die
Auffräsung eines Glasplättchens aufgetragen. Durch die Anwesen-
15 heit des Alkohols verteilt sich die Lösung gleichmäßig auf der
aufgerauten Glasoberfläche. Die aufgetragene Menge entspricht der
Menge an Lichtschutzmittel, die in Sonnencremes zur Erreichung
eines mittleren Lichtschutzfaktors benötigt wird. Bei der Prüfung
werden jeweils 4 Glasplättchen bestrahlt. Die Abdampfzeit und
20 die Bestrahlung betragen je 30 Minuten. Die Glasplättchen werden
während des Bestrahleins durch eine Wasserkühlung, die sich am
Boden des Suntestgerätes befindet, leicht gekühlt. Die Temperatur
innerhalb des Suntest Gerätes beträgt während der Bestrahlung
40°C. Nachdem die Proben bestrahlt worden sind, werden sie mit
25 Ethanol in einen dunklen 50 ml Messkolben gewaschen und mit
dem Photometer vermessen. Die Blindproben werden ebenso auf
Glasplättchen aufgetragen und 30 Minuten bei Raumtemperatur
abgedampft. Wie die anderen Proben werden sie mit Ethanol
abgewaschen und auf 100 ml verdünnt und vermessen.

30 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Emulsionen für
kosmetische Zwecke

Alle öllöslichen Bestandteile werden in einem Rührkessel auf
35 85°C erwärmt. Wenn alle Bestandteile geschmolzen sind, bzw. als
Flüssigphase vorliegen, wird die Wasserphase unter Homogenisieren
eingearbeitet. Unter Rühren wird die Emulsion auf ca. 40°C
abgekühlt, parfümiert, homogenisiert und dann unter ständigem
Rühren auf 25°C abgekühlt.

40

45

Zubereitungen

Beispiel 3: Zusammensetzung für die Lippenpflege

5 Massengehalt

(Gew.-%)

	ad 100	Eucerinum anhydricum
	10,00	Glycerin
10	10,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
	5,00	Verbindung (a) der Tabelle 1
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
	5,00	Zink Oxid
	4,00	Castoröl
15	4,00	Pentaerythrithil Stearat/caprat/Caprylat Adipat
	3,00	Glyceryl Stearat SE
	2,00	Bienenwachs
	2,00	Microkristallines Wachs
	2,00	Quaternium-18 Bentonit
20	1,50	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer

Beispiel 4: Zusammensetzung für die Lippenpflege

Massengehalt

25 (Gew.-%)

	ad 100	Eucerinum anhydricum
	10,00	Glycerin
	10,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
30	5,00	Verbindung (b) der Tabelle 1
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
	5,00	Zink Oxid
	4,00	Castoröl
	4,00	Pentaerythrithil Stearat/caprat/Caprylat Adipat
35	3,00	Glyceryl Stearat SE
	2,00	Bienenwachs
	2,00	Microkristallines Wachs
	2,00	Quaternium-18 Bentonit
	1,50	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer

40

45

Beispiel 5: Zusammensetzung für Sunblocker mit Mikropigmenten

Massengehalt

(Gew.-%)

5

	ad 100	Wasser
	10,00	Octyl Methoxycinnamat
	6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	6,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
10	5,00	Verbindung (a) der Tabelle 1
	5,00	Mineral Öl
	5,00	Isoamyl p-Methoxycinnamat
	5,00	Propylen Glycol
	3,00	Jojoba Öl
15	3,00	4-Methylbenzyliden Campher
	2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
	1,00	Dimethicon
	0,50	PEG-40-Hydrogenated Castor Öl
	0,50	Tocopheryl Acetat
20	0,50	Phenoxyethanol
	0,20	EDTA

Beispiel 6: Zusammensetzung für Sunblocker mit Mikropigmenten

25 Massengehalt

(Gew.-%)

	ad 100	Wasser
	10,00	Octyl Methoxycinnamat
30	6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	6,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
	5,00	Verbindung (a) der Tabelle 1
	5,00	Mineral Öl
	5,00	Isoamyl p-Methoxycinnamat
35	5,00	Propylen Glycol
	3,00	Jojoba Öl
	3,00	4-Methylbenzyliden Campher
	2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
	1,00	Dimethicon
40	0,50	PEG-40-Hydrogenated Castor Öl
	0,50	Tocopheryl Acetat
	0,50	Phenoxyethanol
	0,20	EDTA

45

Beispiel 7: Fettfreies Gel

Massengehalt

(Gew.-%)

5	ad 100	Wasser
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
	7,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
	5,00	Verbindung (b) der Tabelle 1
10	5,00	Glycerin
	5,00	PEG-25 PABA
	1,00	4-Methylbenzyliden Campher
	0,40	Acrylate C10-C30 Alkyl Acrylat Crosspolymer
	0,30	Imidazolidinyl Urea
15	0,25	Hydroxyethyl Cellulose
	0,25	Sodium Methylparaben
	0,20	Disodium EDTA
	0,15	Fragrance
	0,15	Sodium Propylparaben
20	0,10	Sodium Hydroxid

Beispiel 8: Fettfreies Gel

Massengehalt

25 (Gew.-%)

	ad 100	Wasser
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
	7,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
30	5,00	Verbindung (c) der Tabelle 1
	5,00	Glycerin
	5,00	PEG-25 PABA
	1,00	4-Methylbenzyliden Campher
	0,40	Acrylate C10-C30 Alkyl Acrylat Crosspolymer
35	0,30	Imidazolidinyl Urea
	0,25	Hydroxyethyl Cellulose
	0,25	Sodium Methylparaben
	0,20	Disodium EDTA
	0,15	Fragrance
40	0,15	Sodium Propylparaben
	0,10	Sodium Hydroxid

Beispiel 9: Sonnencreme (LSF 20)

Massengehalt

(Gew.-%)

5

ad 100	Wasser
8,00	Octyl Methoxycinnamat
8,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
10 5,00	Verbindung (b) der Tabelle 1
6,00	Mineral Öl
5,00	Zink Oxid
5,00	Isopropyl Palmitat
0,30	Imidazolidinyl Urea
15 3,00	Jojoba Öl
2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
1,00	4-Methylbenzyliden Campher
0,60	Magnesium Stearat
0,50	Tocopheryl Acetat
20 0,25	Methylparaben
0,20	Disodium EDTA
0,15	Propylparaben

Beispiel 10: Sonnencreme (LSF 20)

25

Massengehalt

(Gew.-%)

ad 100	Wasser
30 8,00	Octyl Methoxycinnamat
8,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
5,00	Verbindung (a) der Tabelle 1
6,00	Mineral Öl
35 5,00	Zink Oxid
5,00	Isopropyl Palmitat
0,30	Imidazolidinyl Urea
3,00	Jojoba Öl
2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
40 1,00	4-Methylbenzyliden Campher
0,60	Magnesium Stearat
0,50	Tocopheryl Acetat
0,25	Methylparaben
0,20	Disodium EDTA
45 0,15	Propylparaben

Beispiel 11: Sonnencreme wasserfest

Massengehalt
(Gew.-%)

5	ad 100	Wasser
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
	5,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	5,00	Propylene Glycol
10	4,00	Isopropyl Palmitat
	4,00	Caprylic/Capric Triglycerid
	5,00	Verbindung (b) der Tabelle 1
	4,00	Glycerin
	3,00	Jojoba Öl
15	2,00	4-Methylbenzyliden Campher
	2,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
	1,50	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
	1,50	Dimethicon
	0,70	Magnesium Sulfat
20	0,50	Magnesium Stearat
	0,15	Fragrance

Beispiel 12: Sonnencreme wasserfest

25 Massengehalt
(Gew.-%)

	ad 100	Wasser
	8,00	Octyl Methoxycinnamat
30	5,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	5,00	Propylene Glycol
	4,00	Isopropyl Palmitat
	4,00	Caprylic/Capric Triglycerid
	5,00	Verbindung (c) der Tabelle 1
35	4,00	Glycerin
	3,00	Jojoba Öl
	2,00	4-Methylbenzyliden Campher
	2,00	Titanium Dioxid, mikronisiert
	1,50	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
40	1,50	Dimethicon
	0,70	Magnesium Sulfat
	0,50	Magnesium Stearat
	0,15	Fragrance

Beispiel 13: Sonnenmilch (LSF 6)

Massengehalt
(Gew.-%)

5		
	ad 100	Wasser
	10,00	Mineral Öl
	6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	5,00	Isopropyl Palmitat
10	3,50	Octyl Methoxycinnamat
	5,00	Verbindung (b) der Tabelle 1
	3,00	Caprylic/Capric Triglycerid
	3,00	Jojoba Öl
	2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
15	0,70	Magnesium Sulfat
	0,60	Magnesium Stearat
	0,50	Tocopheryl Acetat
	3,00	Glycerin
	0,25	Methylparaben
20	0,15	Propylparaben
	0,05	Tocopherol

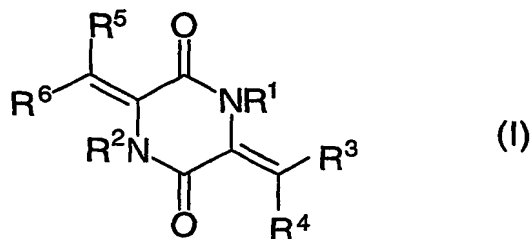
Beispiel 14: Sonnenmilch (LSF 6)

25 Massengehalt
(Gew.-%)

	ad 100	Wasser
	10,00	Mineral Öl
30	6,00	PEG-7-Hydrogenated Castor Öl
	5,00	Isopropyl Palmitat
	3,50	Octyl Methoxycinnamat
	5,00	Verbindung (c) der Tabelle 1
	3,00	Caprylic/Capric Triglycerid
35	3,00	Jojoba Öl
	2,00	PEG-45/Dodecyl Glycol Copolymer
	0,70	Magnesium Sulfat
	0,60	Magnesium Stearat
	0,50	Tocopheryl Acetat
40	3,00	Glycerin
	0,25	Methylparaben
	0,15	Propylparaben
	0,05	Tocopherol

Patentansprüche

1. Verwendung von Diketopiperazinen der allgemeinen Formel I,



wobei

R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder C₁-C₁₂-Alkyl bedeuten und

R³, R⁴, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl oder einen Arylrest bedeuten,

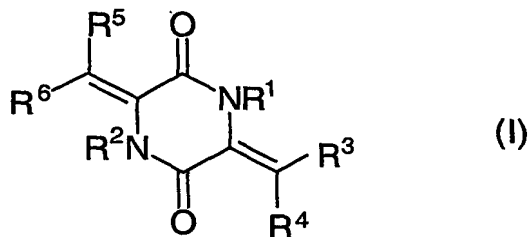
mit der Maßgabe, dass mindestens ein Rest Aryl sein sollte,

als photostabile UV-Filter in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Haut oder menschlicher Haare gegen Sonnenstrahlen, allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten, im UV-Bereich absorbierenden Verbindungen.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als photostabile UV-A-Filter.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2 als UV-Stabilisator in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen.

4. Lichtschutzmittel enthaltende kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen zum Schutz der menschlichen Epidermis oder menschlichen Haare gegen UV-Licht im Bereich von 280 bis 400 nm, dadurch gekennzeichnet, dass sie in einem kosmetisch und pharmazeutisch geeigneten Träger, allein oder zusammen mit an sich für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen bekannten im UV-Bereich absorbierenden Verbindungen, als photostabile UV-Filter wirksame Mengen von Verbindungen der Formel I



enthalten, in der die Variablen die Bedeutung definiert gemäß Anspruch 1 haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 700 804 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ET AL) 23 December 1997 (1997-12-23) cited in the application claims 1,4	4
A	ALAN R. KATRITZKY ET AL : "Conjugated systems derived from piperazine-2,5-dione" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 25, March 1988 (1988-03), pages 591-597, XP002263044 PROVO US cited in the application page 591, left-hand column; examples 5,17	1,4
A	US 3 761 477 A (MOHRBACHER R ET AL) 25 September 1973 (1973-09-25) claim 1; table I	1,4
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2003

Date of mailing of the international search report

22/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern. Application No.
 PCT/EP 98/08109

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BROWN, RACHEL ET AL: "Four dioxopiperazines produced by a variant of Streptomyces noursei" retrieved from STN Database accession no. 62:16977 XP002263045 abstract & N.Y. STATE DEPT. HEALTH, ANN. REPT. DIV. LAB. RES. (1963) 66-8,	1,4
A	EP 0 313 305 A (PROCTER & GAMBLE) 26 April 1989 (1989-04-26) claims 1,3	1,4
A	DE 100 13 318 A (MERCK PATENT GMBH) 20 September 2001 (2001-09-20) claims 1,6,8	1,4
A	EP 0 416 837 A (RICHARDSON VICKS INC) 13 March 1991 (1991-03-13) cited in the application claims 1,11	1,4
A	EP 0 403 812 A (BAYER AG) 27 December 1990 (1990-12-27) cited in the application claims 1,9; example 1	1,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 83/08109

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5700804	A	23-12-1997	
		AT 162186 T	15-01-1998
		AU 693420 B2	02-07-1998
		AU 4726493 A	15-03-1994
		AU 678172 B2	22-05-1997
		AU 4726593 A	15-03-1994
		BG 99495 A	29-12-1995
		BG 99496 A	29-12-1995
		BR 9306904 A	08-12-1998
		BR 9306905 A	08-12-1998
		CA 2141938 A1	03-03-1994
		CA 2141939 A1	03-03-1994
		CZ 9500381 A3	13-09-1995
		CZ 9500383 A3	18-10-1995
		DE 69316370 D1	19-02-1998
		DE 69316370 T2	16-07-1998
		DK 655060 T3	09-02-1998
		EP 0655060 A1	31-05-1995
		EP 0672036 A1	20-09-1995
		ES 2111169 T3	01-03-1998
		FI 950616 A	13-04-1995
		FI 950617 A	13-04-1995
		WO 9404512 A1	03-03-1994
		WO 9404513 A1	03-03-1994
		GB 2284602 A ,B	14-06-1995
		GB 2284420 A ,B	07-06-1995
		GR 3026272 T3	30-06-1998
		HU 71592 A2	29-01-1996
		HU 71593 A2	29-01-1996
		JP 8504175 T	07-05-1996
		JP 8504176 T	07-05-1996
		NO 950529 A	05-04-1995
		NO 950530 A	11-04-1995
		PL 307437 A1	29-05-1995
		PL 307438 A1	29-05-1995
		SK 19495 A3	08-11-1995
		SK 19595 A3	13-09-1995
		ZA 9305968 A	16-02-1995
		ZA 9305969 A	16-02-1995
US 3761477	A	25-09-1973	
		DE 2215117 A1	04-10-1973
		CA 925872 A1	08-05-1973
		GB 1268916 A	29-03-1972
		US 3901885 A	26-08-1975
		US 3928347 A	23-12-1975
		US 3901886 A	26-08-1975
		US 4046763 A	06-09-1977
		US 3865826 A	11-02-1975
EP 0313305	A	26-04-1989	
		AT 177939 T	15-04-1999
		AT 176396 T	15-02-1999
		AU 629518 B2	08-10-1992
		AU 2408588 A	27-04-1989
		CA 1334008 C	17-01-1995
		DE 3856302 D1	18-03-1999
		DE 3856302 T2	09-09-1999
		DE 3856315 D1	29-04-1999
		DE 3856315 T2	14-10-1999
		EP 0313305 A2	26-04-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/EP 08109

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0313305	A		EP 0496433 A2	29-07-1992
			EP 0496434 A2	29-07-1992
			JP 1265018 A	23-10-1989
			JP 2897832 B2	31-05-1999
			KR 166576 B1	15-01-1999
			NZ 226667 A	25-11-1993
			NZ 240058 A	25-11-1993
			US 5487884 A	30-01-1996
DE 10013318	A	20-09-2001	DE 10013318 A1	20-09-2001
			AU 3743301 A	24-09-2001
			WO 0168047 A2	20-09-2001
			EP 1267819 A2	02-01-2003
			JP 2003526650 T	09-09-2003
			US 2003207886 A1	06-11-2003
EP 0416837	A	13-03-1991	US 5087445 A	11-02-1992
			AU 6225490 A	14-03-1991
			BR 9004454 A	10-09-1991
			CA 2024884 A1	09-03-1991
			CN 1050500 A	10-04-1991
			EP 0416837 A1	13-03-1991
			IE 903263 A1	13-03-1991
			JP 3148213 A	25-06-1991
			MX 170224 B	11-08-1993
			PH 26914 A	03-12-1992
			PT 95240 A	22-05-1991
EP 0403812	A	27-12-1990	DE 3918178 A1	06-12-1990
			DE 59009391 D1	17-08-1995
			EP 0403812 A2	27-12-1990
			EP 0602009 A2	15-06-1994
			JP 3027383 A	05-02-1991
			US 5164496 A	17-11-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Patentzeichen

PCT/EP 03/08109

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/13

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 700 804 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ET AL) 23. Dezember 1997 (1997-12-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4	4
A	ALAN R. KATRITZKY ET AL : "Conjugated systems derived from piperazine-2,5-dione" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 25, März 1988 (1988-03), Seiten 591-597, XP002263044 PROVO US in der Anmeldung erwähnt Seite 591, linke Spalte; Beispiele 5,17	1,4
A	US 3 761 477 A (MOHRBACHER R ET AL) 25. September 1973 (1973-09-25) Anspruch 1; Tabelle I	1,4

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Dezember 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/01/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BROWN, RACHEL ET AL: "Four dioxopiperazines produced by a variant of Streptomyces noursei" retrieved from STN Database accession no. 62:16977 XP002263045 Zusammenfassung & N.Y. STATE DEPT. HEALTH, ANN. REPT. DIV. LAB. RES. (1963) 66-8,</p>	1,4
A	<p>EP 0 313 305 A (PROCTER & GAMBLE) 26. April 1989 (1989-04-26) Ansprüche 1,3</p>	1,4
A	<p>DE 100 13 318 A (MERCK PATENT GMBH) 20. September 2001 (2001-09-20) Ansprüche 1,6,8</p>	1,4
A	<p>EP 0 416 837 A (RICHARDSON VICKS INC) 13. März 1991 (1991-03-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,11</p>	1,4
A	<p>EP 0 403 812 A (BAYER AG) 27. Dezember 1990 (1990-12-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,9; Beispiel 1</p>	1,4

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internat. Patentzeichen

PCT/EP 93/08109

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5700804	A	23-12-1997	AT 162186 T 15-01-1998
			AU 693420 B2 02-07-1998
			AU 4726493 A 15-03-1994
			AU 678172 B2 22-05-1997
			AU 4726593 A 15-03-1994
			BG 99495 A 29-12-1995
			BG 99496 A 29-12-1995
			BR 9306904 A 08-12-1998
			BR 9306905 A 08-12-1998
			CA 2141938 A1 03-03-1994
			CA 2141939 A1 03-03-1994
			CZ 9500381 A3 13-09-1995
			CZ 9500383 A3 18-10-1995
			DE 69316370 D1 19-02-1998
			DE 69316370 T2 16-07-1998
			DK 655060 T3 09-02-1998
			EP 0655060 A1 31-05-1995
			EP 0672036 A1 20-09-1995
			ES 2111169 T3 01-03-1998
			FI 950616 A 13-04-1995
			FI 950617 A 13-04-1995
			WO 9404512 A1 03-03-1994
			WO 9404513 A1 03-03-1994
			GB 2284602 A , B 14-06-1995
			GB 2284420 A , B 07-06-1995
			GR 3026272 T3 30-06-1998
			HU 71592 A2 29-01-1996
			HU 71593 A2 29-01-1996
			JP 8504175 T 07-05-1996
			JP 8504176 T 07-05-1996
			NO 950529 A 05-04-1995
			NO 950530 A 11-04-1995
			PL 307437 A1 29-05-1995
			PL 307438 A1 29-05-1995
			SK 19495 A3 08-11-1995
			SK 19595 A3 13-09-1995
			ZA 9305968 A 16-02-1995
			ZA 9305969 A 16-02-1995
US 3761477	A	25-09-1973	DE 2215117 A1 04-10-1973
			CA 925872 A1 08-05-1973
			GB 1268916 A 29-03-1972
			US 3901885 A 26-08-1975
			US 3928347 A 23-12-1975
			US 3901886 A 26-08-1975
			US 4046763 A 06-09-1977
			US 3865826 A 11-02-1975
EP 0313305	A	26-04-1989	AT 177939 T 15-04-1999
			AT 176396 T 15-02-1999
			AU 629518 B2 08-10-1992
			AU 2408588 A 27-04-1989
			CA 1334008 C 17-01-1995
			DE 3856302 D1 18-03-1999
			DE 3856302 T2 09-09-1999
			DE 3856315 D1 29-04-1999
			DE 3856315 T2 14-10-1999
			EP 0313305 A2 26-04-1989

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die der selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentnummer

PCT/EP 03/08109

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0313305 A		EP 0496433 A2	29-07-1992
		EP 0496434 A2	29-07-1992
		JP 1265018 A	23-10-1989
		JP 2897832 B2	31-05-1999
		KR 166576 B1	15-01-1999
		NZ 226667 A	25-11-1993
		NZ 240058 A	25-11-1993
DE 10013318 A	20-09-2001	US 5487884 A	30-01-1996
		DE 10013318 A1	20-09-2001
		AU 3743301 A	24-09-2001
		WO 0168047 A2	20-09-2001
		EP 1267819 A2	02-01-2003
		JP 2003526650 T	09-09-2003
		US 2003207886 A1	06-11-2003
EP 0416837 A	13-03-1991	US 5087445 A	11-02-1992
		AU 6225490 A	14-03-1991
		BR 9004454 A	10-09-1991
		CA 2024884 A1	09-03-1991
		CN 1050500 A	10-04-1991
		EP 0416837 A1	13-03-1991
		IE 903263 A1	13-03-1991
		JP 3148213 A	25-06-1991
		MX 170224 B	11-08-1993
		PH 26914 A	03-12-1992
		PT 95240 A	22-05-1991
EP 0403812 A	27-12-1990	DE 3918178 A1	06-12-1990
		DE 59009391 D1	17-08-1995
		EP 0403812 A2	27-12-1990
		EP 0602009 A2	15-06-1994
		JP 3027383 A	05-02-1991
		US 5164496 A	17-11-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.